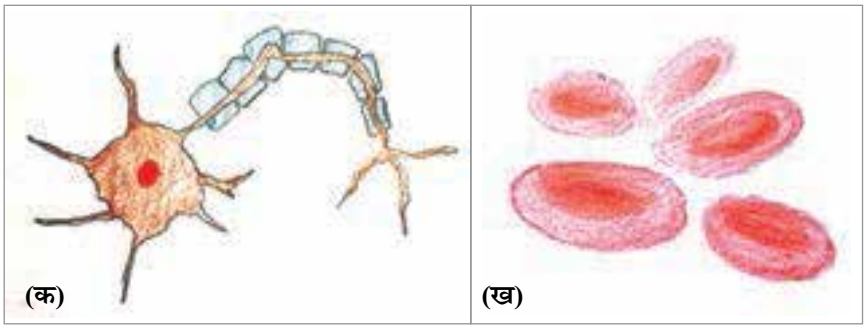
जीवन का आव्यूह
यानी ताना-बाना क्या है?

नागराज बालासुब्रमण्यन, कीर्ति हरिकृष्णन एवं फिलिप मैथ्यू

कई जटिल कोशिकीय अन्तर्क्रियाओं के फलस्वरूप जीवन शुरू होता और फलता-फूलता है। इन अन्तर्क्रियाओं को कोशिकीय सूक्ष्म वातावरण में उपस्थित आव्यूह (matrix) से सहारा मिलता है। यह आव्यूह कैसे तैयार होता है? कोशिकाएँ इसके साथ कैसे जुड़ती हैं और प्रत्युत्तर देती हैं? क्या यह रोग के दौरान कोशिका के कार्य को प्रभावित करता है?

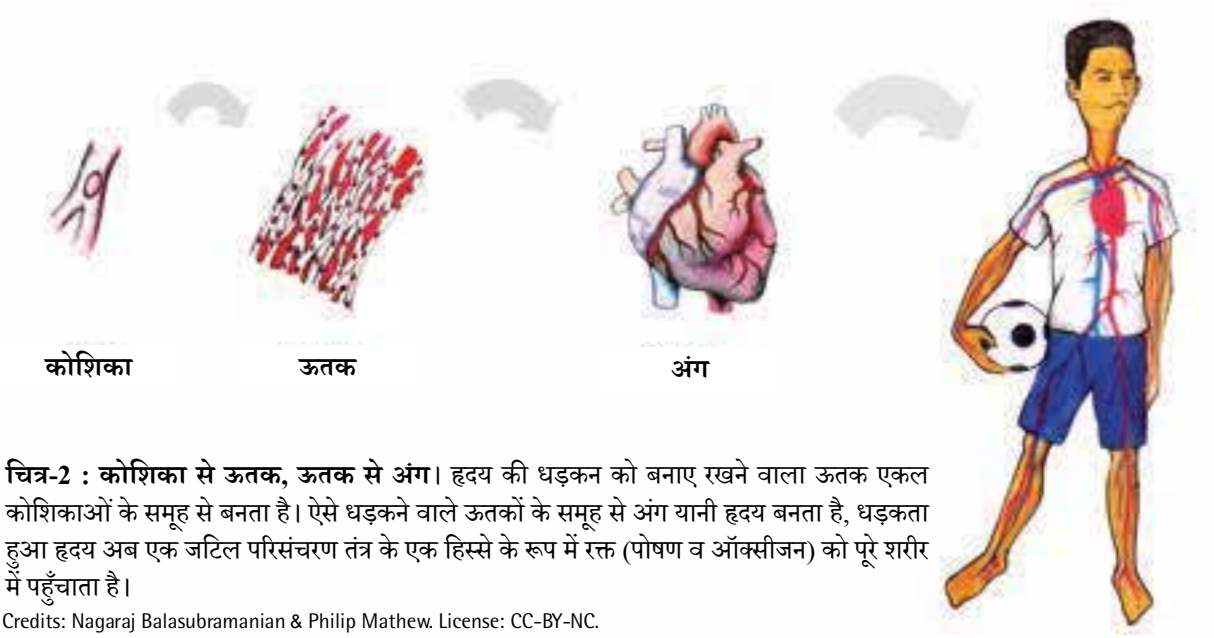
लगभग सभी जीव कोशिकाओं से बने हैं। उदाहरण के लिए मनुष्य का शरीर अरबों-ख़रबों कोशिकाओं से बना है जो साथ-साथ जीती एवं कार्य करती हैं। इन कोशिकाओं के निर्माण के ढंग में तो काफ़ी समानताएँ हैं पर उनके आकार और आकृति में भिन्नताएँ हैं। यह उनके कार्य को प्रभावित कर सकता है (देखें **चित्र 1**)।[1]



चित्र-1 : विभिन्न आकार और आकृतियाँ। मनुष्य जैसे बहुकोशिकीय जीव में कई प्रकार की कोशिकाएँ होती हैं जो आकार और आकृति में भिन्न होती हैं। उदाहरण के लिए, **(क)** तंत्रिका कोशिकाओं की लम्बाई 100 माइक्रॉन तक हो सकती है। **(ख)** लाल रक्त कोशिकाएँ (RBC) बड़े के आकार की, तंत्रिका कोशिका से बहुत भिन्न होती हैं। इनका व्यास लगभग 8 माइक्रॉन होता है।

Credits: Nagaraj Balasubramanian & Philip Mathew. License: CC-BY-NC.

बहुकोशिकीय जीवों में कोशिकाओं में प्रवृत्ति होती है कि वे ख़ुद ही ऊतकों, अंगों और अंग तंत्रों के रूप में व्यवस्थित हो जाती हैं (देखें **चित्र-2**)। कोशिकाओं का आकार, आकृति और स्व-व्यवस्थित होना न सिर्फ़ किसी ऊतक में उपस्थित कोशिकाओं के प्रकार पर निर्भर करता है बल्कि इस बात पर भी निर्भर करता है कि उनके ऊतक का **सूक्ष्म पर्यावरण** कैसे संगठित है।



चित्र-2 : कोशिका से ऊतक, ऊतक से अंग। हृदय की धड़कन को बनाए रखने वाला ऊतक एकल कोशिकाओं के समूह से बनता है। ऐसे धड़कने वाले ऊतकों के समूह से अंग यानी हृदय बनता है, धड़कता हुआ हृदय अब एक जटिल परिसंचरण तंत्र के एक हिस्से के रूप में रक्त (पोषण व ऑक्सीजन) को पूरे शरीर में पहुँचाता है।

Credits: Nagaraj Balasubramanian & Philip Mathew. License: CC-BY-NC.

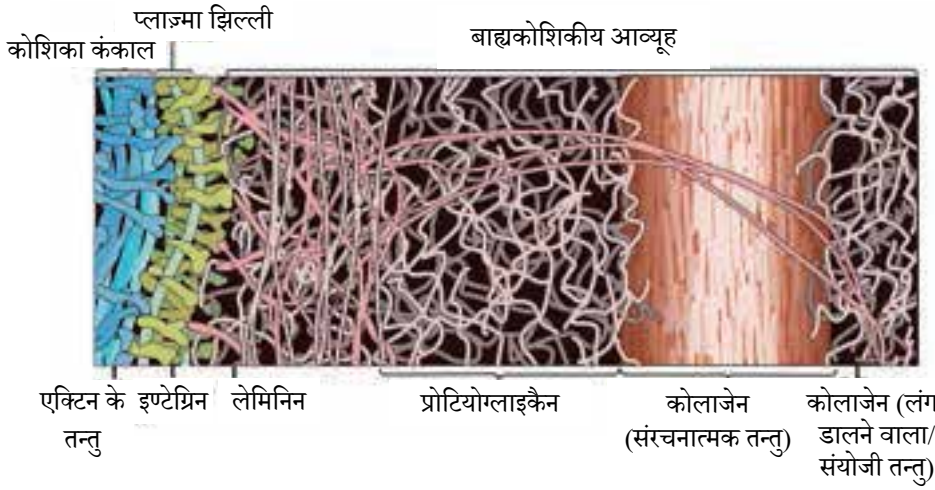
कोशिका की आन्तरिक वास्तुकला सूक्ष्म पर्यावरण से मिलने वाले जैव-रासायनिक व जैव-भौतिकीय (यांत्रिक) संकेतों और कोशिका के अन्दर उनके प्रभावों द्वारा निर्धारित होती है।[1] उदाहरण के लिए जन्तु कोशिका की संरचना और आकार निम्नलिखित द्वारा लगाए गए बलों से निर्धारित होते हैं -

क. कोशिका के अन्दर के **कंकाल (Cytoskeleton)** द्वारा जो उसकी झिल्ली को धकेलता या खींचता है।[2,3]

ख. कोशिका का आस-पास फैले **बाह्य कोशिकीय आव्यूह (Extracellular Matrix or ECM)** के घटकों से जुड़ाव जो कोशिका की दीवार पर दबाव डालता है।[4,5] एवं

ग. कोशिकाओं की अन्तर्क्रियाएँ।

कोशिका के कंकाल और बाह्य कोशिकीय आव्यूह के बीच संवाद कोशिका झिल्ली पर उपस्थित कुछ **ग्राहियों** द्वारा क़ायम होते हैं जो उक्त दोनों रचनाओं के घटकों से जुड़ते हैं (देखें **चित्र-3**)। कोशिका झिल्ली पर पाए जाने वाले कोशिका आसंजक अणु (cell adhesion molecules CAM) जैसे कैडहेरिन नामक प्रोटीन कोशिकीय अन्तर्क्रियाओं में मध्यस्थता करते हैं। किसी कोशिका का कैडहेरिन, उसकी पड़ोसी कोशिका के कैडहेरिन के साथ बन्धन बनाता है।[6,7]



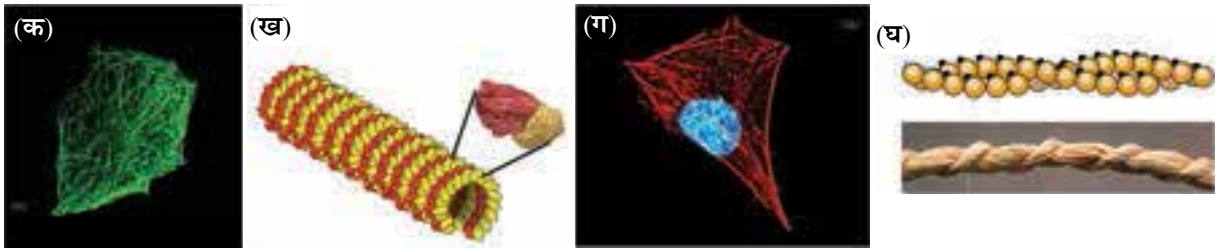
चित्र-3 : कोशिका का बाह्य आवरण प्लाज़्मा झिल्ली। नीले रंग वाले हिस्से में कोशिकीय कंकाल दर्शाया गया है यह प्लाज़्मा झिल्ली के अन्दर स्थित है। प्लाज़्मा झिल्ली के बाहर ECM प्रोटीन (प्रमुख रूप से कोलाजेन एवं प्रोटियोग्लाइकैन जैसे प्रोटीन) से बना एक जाल बिछा हुआ है। ग्राही प्रोटीन कोशिकीय झिल्ली में होते हैं जो कोशिका कंकाल एवं बाह्य कोशिकीय आव्यूह दोनों से संवाद करते हैं।

Credits: Nagaraj Balasubramanian & Philip Mathew. License: CC-BY-NC.

कोशिका कंकाल प्रोटीन की उप-इकाइयों के आपस में जुड़कर बना एक नेटवर्क होता है ये उप-इकाइयाँ कोशिका झिल्ली, कोशिकांगों और केन्द्रक से जुड़ जाती हैं। इसके दो प्रमुख घटक हैं-

क. सूक्ष्म ट्यूब्यूल कोशिका कंकाल (देखें **चित्र-4 क-ख**)। यह एक पोली/खोखली नली होती है जो कोशिका के केन्द्र से शुरू होकर पूरी कोशिका में फैली होती है। यह एक रेल की पटरी की तरह काम करती है, जिसके ऊपर कोशिका के अन्दर पदार्थों का आवागमन होता है।[3,8]

ख. **एक्टिन कोशिकीय कंकाल नेटवर्क** (देखें **चित्र-4 ग-घ**)। कोशिकीय संरचना को सहारा प्रदान करता है और साथ ही ऐसे बल लगाता है जिससे कोशिका के आकार में बदलाव होता है एवं उसकी गति होती है।[2,3,9]

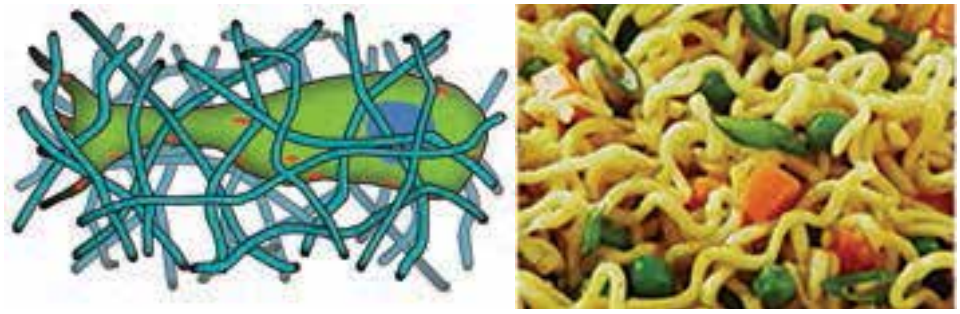


चित्र-4 : कोशिकीय कंकाल। (**क**) सूक्ष्म ट्यूब्यूल का जाल (हरे रंग में)। (**ख**) यह ट्यूब्यूलिन टुकड़ों की इकाइयों से बना होता है (पीले रंग का अल्फ़ा टुकड़ा और लाल रंग का बीटा टुकड़ा) ट्यूब की संरचना में व्यवस्थित। (**ग**) नीले रंग के केन्द्रक के आस-पास एक्टिन का जाल, लाल रंग में। (**घ**) हर एक्टिन धागा बिल्कुल एक जैसी इकाइयों के संयोजन से बनी हुई दो लड़ियाँ हैं जो एक-दूसरे के ऊपर लिपटी हुई होती हैं (रस्सी जैसी)।

Credits: Nagaraj Balasubramanian & Philip Mathew. License: CC-BY-NC.

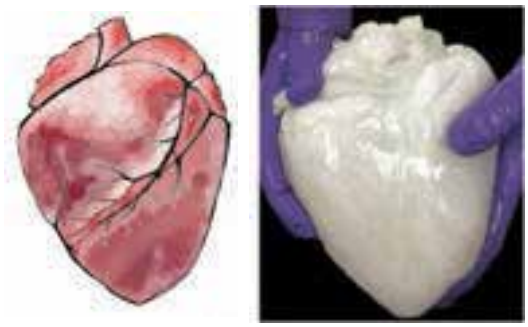
ECM क्या है?

सामान्य शब्दों में, ECM (macromolecular mesh) अर्थात बाह्य कोशिकीय आव्यूह स्थूल अणुओं का जाल है जो कोशिकाओं को घेरे होता है और उन्हें जोड़ता है। जैसे सब्ज़ियों के टुकड़ों के आस-पास नूडल हों (देखें **चित्र-5**)। यह जाल कोशिकाओं को आपस में बाँधे रखने के अलावा, अकेली कोशिका के रूप में या, ऊतक के रूप में अन्य कोशिकाओं के साथ विभिन्न काम करने की गुंजाइश देता है।



चित्र-5 : ECM बिल्कुल एक कटोरी नूडल जैसा है। स्तनधारी कोशिकाएँ (हरे रंग की) अपने ही द्वारा स्रावित ECM (नीले रंग के रेशे) में स्थित और उससे घिरी होती हैं। एकदम स्वादिष्ट नूडल में फँसे सब्ज़ियों के टुकड़ों की तरह।
Credits: Nagaraj Balasubramanian & Philip Mathew. License: CC-BY-NC.

अध्ययनों से पता चला है कि ECM के रेशे भौतिक रूप से कोशिकीय कंकाल के साथ जुड़े होते हैं। कोशिका की अन्दरुनी व बाहरी दुनिया का यह सम्बन्ध ऊतक और अंग की विशिष्ट आकृति व आन्तरिक बनावट बनाए रखने में मदद करता है, जो उनके कामकाज के लिए निहायत ज़रूरी है (देखें **चित्र-6**)।



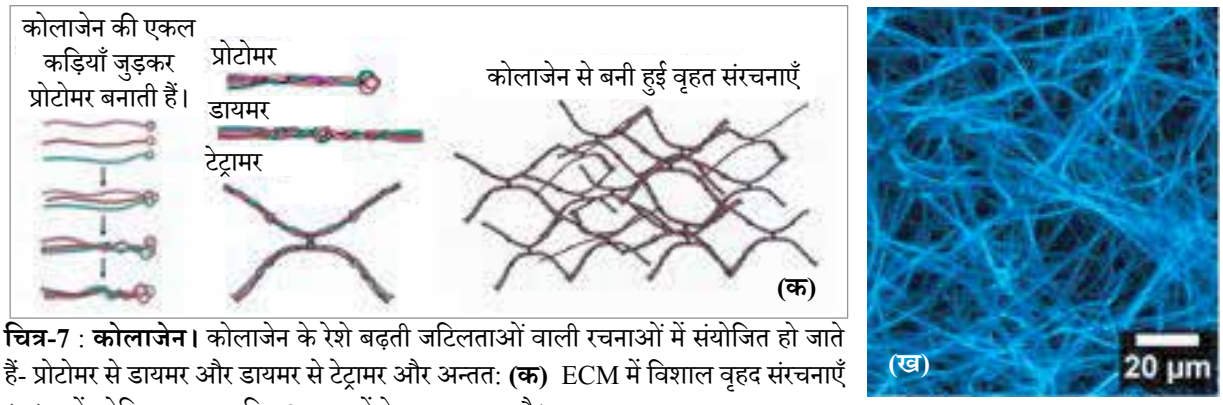
चित्र-6 : सफेद भूत। चित्र में दाहिनी ओर सफ़ेद रंग का भूत जैसा हृदय सूअर का हृदय है जो पूरी तरह कोशिका विहीन है और सिर्फ़ ECM है। हैरानी की बात है कि ECM की वज़ह से कोशिका विहीन होने के बावजूद हृदय का आकार बना हुआ है!

Credits: Nagaraj Balasubramanian & Philip Mathew. URL for heart image: http://legacymedsearch.com/implantable-organ-developer-miromatrix-raises-additional-15-7m-in-series-b-funding/heart4/. License: CC-BY-NC.

ECM की संरचना

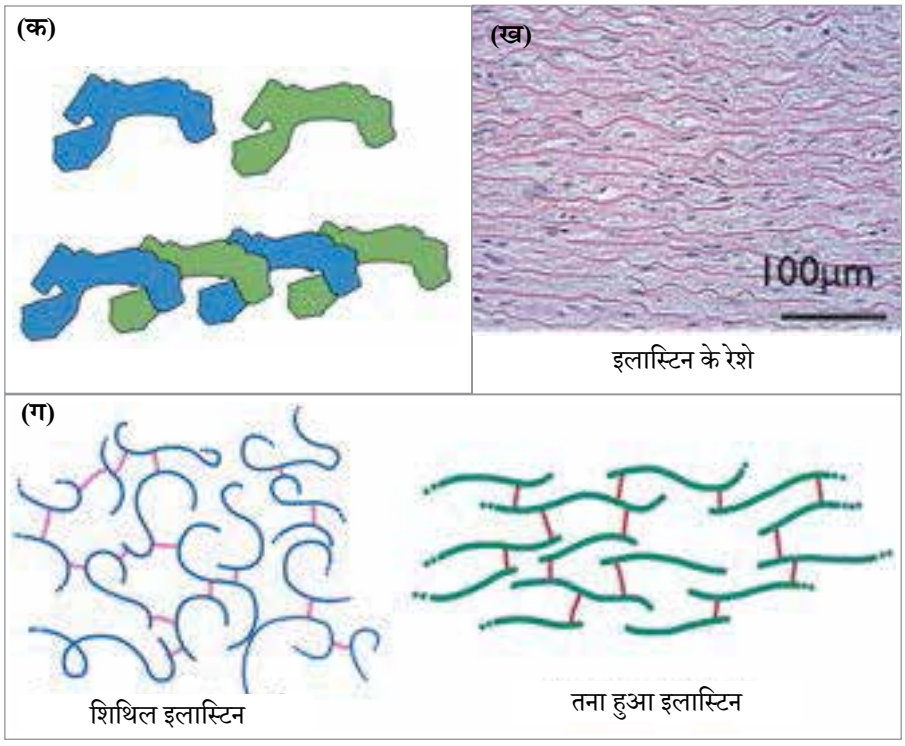
बाह्य कोशिकीय आव्यूह (ECM) कोशिकाओं द्वारा निर्मित और स्रावित प्रोटीन से बना होता है।[10] इस आव्यूह के सूक्ष्म पर्यावरण का हर प्रोटीन अन्य प्रोटीन से एवं प्रोटियोग्लाइकैन (जिसमें एक शर्करा अणु केन्द्रीय प्रोटीन के साथ जुड़ा होता है) से जुड़ा होता है जिससे मल्टीमर्स और ज़्यादा जटिल संरचनाएँ बनती हैं। कुछ उदाहरण -

- **कोलाजेन** : लगभग 300 नैनोमीटर लम्बा और 1.6 नैनोमीटर व्यास वाला 'कोलाजेन' (यूनानी भाषा में गोंद बनाने वाला) ECM में सबसे व्यापक रूप से पाया जाने वाला प्रोटीन है (देखें **चित्र-7**)।[11]
- **इलास्टिन** : जैसा कि नाम से स्पष्ट है यह ECM में पाया जाने वाला सबसे लचीला प्रोटीन है (देखें **चित्र-8**)।[12,13]
- **फाइब्रोनेक्टिन** : यह ECM में पाया जाने वाला उच्च आणविक भार का प्रोटीन है। इसकी लम्बाई लगभग 133 नैनोमीटर है (देखें **चित्र-9**)।[14]
- **फाइब्रिनोजेन** : यह एक ग्लायकोप्रोटीन है जो रक्त के थक्के बनाने में मदद करता है (देखें **चित्र-10**)।[15,16]



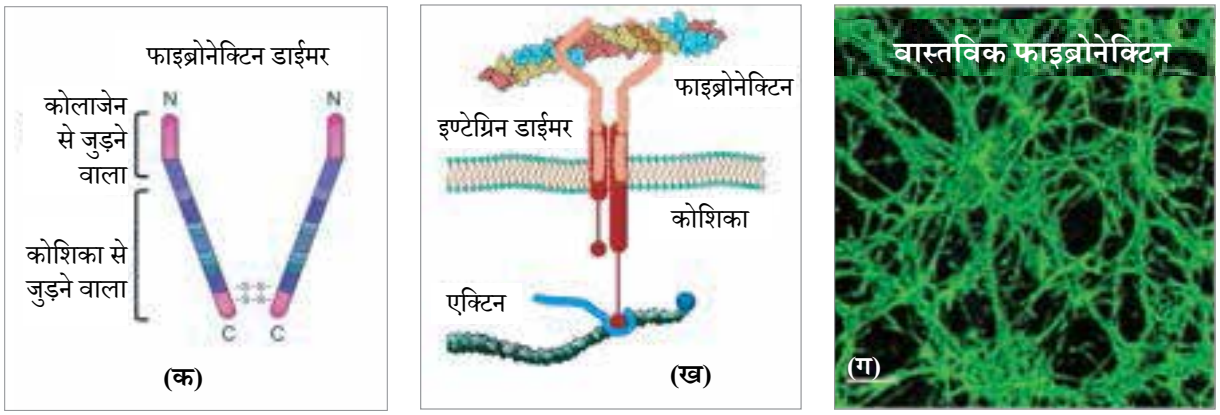
चित्र-7 : **कोलाजेन।** कोलाजेन के रेशे बढ़ती जटिलताओं वाली रचनाओं में संयोजित हो जाते हैं- प्रोटोमर से डायमर और डायमर से टेट्रामर और अन्ततः **(क)** ECM में विशाल वृहद संरचनाएँ **(ख)** इन्हें कोशिका द्वारा स्रावित आव्यूह में देखा जा सकता है।

Credits: Nagaraj Balasubramanian & Philip Mathew. URL for collagen image: www.debye.physgeo.uni-leipzig.de/bip/research/cellular-motility/. License: CC-BY-NC.



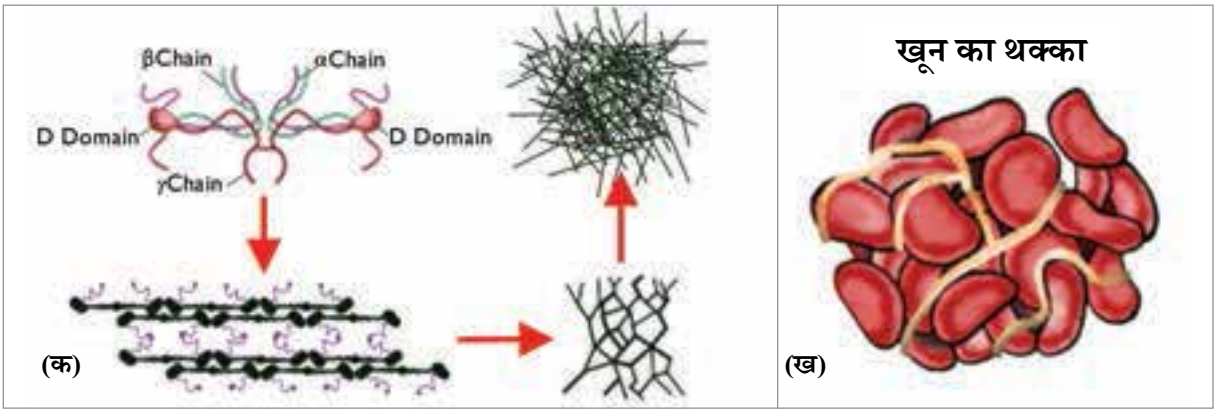
चित्र-8 : इलास्टिन। (**क**) यह अणु ट्रोपोइलास्टिन (लगभग 20 नैनोमीटर लम्बा) घुलनशील एकल अणुओं से बना होता है, जो जुड़कर अघुलनशील संकुल बना लेते हैं। (**ख**) रक्त वाहिनियों जैसे ऊतकों में पाया जाता है। **(ग)** इसमें संकुचन और शिथिलन की प्रक्रिया उत्क्रमणीय ढंग से हो सकती है।

Credits: Nagaraj Balasubramanian & Philip Mathew. URL for heart image: www.kumc.edu/instruction/medicine/anatomy/histoweb/vascular/large/Vasc02.JPG. License: CC-BY-NC.



चित्र-9 : **फाइब्रोनेक्टिन (क)** फाइब्रोनेक्टिन की एकल कड़ियों को एमिनो अम्ल के C- टर्मिनस के थाईऑल (R-S-S-R) समूहों के बीच सहबन्ध से जोड़कर डाईमर व मल्टीमर बनते हैं। **(ख)** इसके फलस्वरूप फाइब्रोनेक्टिन आव्यूह के बीच कड़ी बन जाता है – जो एक तरफ कोलाजेन से जुड़ती हैं तो दूसरी तरफ कोशिकाओं की झिल्ली पर उपस्थित इण्टेग्रिन ग्राहियों पर। **(ग)** कोशिका के अन्दर इण्टेग्रिन का एक सिरा अन्य प्रोटीन एवं एक्टिन के सूक्ष्म तन्तुओं से जुड़कर उन संरचनात्मक घटकों को जोड़ता है जो कोशिका को बाहर एवं अन्दर से आकार प्रदान करते हैं। यह ECM का एक बेहतरीन जाल बनाने में मदद करता है।

Credits: Nagaraj Balasubramanian & Philip Mathew. License: CC-BY-NC.



चित्र-10 : **फाइब्रिनोजेन। (क)** थ्रॉम्बिन द्वारा फाइब्रिनोजेन का विखण्डन किया जाता है जिससे फाइब्रिन की इकाइयों के बहुलीकरण से अघुलनशील फाइब्रिन जाल बनता है। **(ख)** फाइब्रिन से बने ढाँचे में लाल रक्त कणिकाएँ, प्लेटलेट और प्लाज़्मा प्रोटीन के जुड़ने से रक्त का थक्का बनता है।

Credits: Nagaraj Balasubramanian & Philip Mathew. License: CC-BY-NC.

ECM में वृद्धिकारकों एवं सायटोकाइनिन (प्रतिरक्षा कोशिकाओं पर काम करने वाले ऐसे **छोटे प्रोटीन** अथवा **ग्लायकोप्रोटीन** अणुओं का समूह) को संचित करने व बाँधने की क्षमता होती है। इसके चलते कोशिका के अलग-अलग स्थानों पर या अलग-अलग समय पर इन प्रोटीनों की प्रवणता (gradients) और उपलब्धता निर्धारित होती है। ECM प्रोटीन के सीमित विघटन (प्रोटियोलाइसिस) से उत्पन्न कई सक्रिय जैव-पदार्थों के खण्डों के भण्डार का काम भी करता है। ये जैव-सक्रिय खण्ड ही ECM को **एंजियोजेनेसिस** (रक्त वाहिनियों के निर्माण की प्रक्रिया) जैसे कार्यिकीय कामों में मदद करते हैं।[16,17]

ECM में अलग-अलग प्रोटीनों की तुलनात्मक मात्रा कोशिका के प्रकार और तदनुसार ऊतक के प्रकार पर निर्भर करती है।[18] इससे निर्धारित होता है कि आव्यूह कैसे व्यवस्थित और क्रॉसलिंक होगा और कोशिकाएँ इसके साथ चिपकने से कैसी प्रतिक्रिया देंगी। इसका अर्थ यह भी हुआ कि किसी विशेष ऊतक से निकली कोशिकाएँ उसी ऊतक के आव्यूह को वरीयता देंगी।

कोशिकीय क्रियाओं का संचालन

हम जानते हैं कि ECM जैव-रासायनिक और जैव-भौतिकीय तरीक़ों से कोशिकीय क्रियाओं को संचालित करता है।

क. जैव-रासायनिक संकेत

ECM के जैव-रासायनिक गुणधर्म कोशिकाओं को अपने बाह्य वातावरण को भाँपकर उससे अन्तर्क्रिया करने में मदद करते

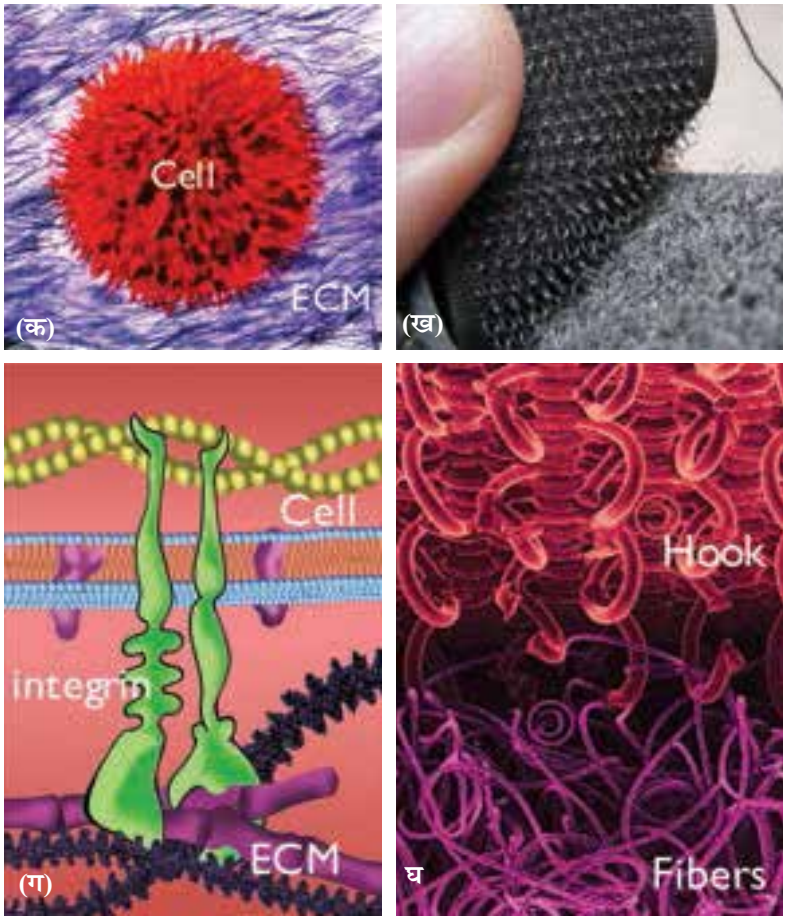
हैं। इन अन्तर्क्रियाओं की वजह से न केवल कोशिकीय क्रियाएँ संचालित होती हैं, बल्कि ये कोशिकाओं के लिए बहुकोशिकीय ऊतक के रूप में कार्य करने के लिए भी महत्त्वपूर्ण हैं।

जैसा कि कहा जा चुका है, इन अन्तर्क्रियाओं में मध्यस्थता कोशिका सतह पर उपस्थिति ग्राहियों (receptors) के द्वारा की जाती है। ऐसे ग्राहियों को इण्टेग्रिन कहा जाता है।[19] इण्टेग्रिन कोशिका झिल्ली में से उभरे होते हैं और बाहर की ओर ECM से व कोशिका के अन्दर कई प्रोटीन (कोशिका कंकाल समेत) से जुड़े होते हैं। इस प्रकार ये ECM को कोशिका की अन्दर की संरचना के साथ जोड़ते हैं। इससे **कोशिकाओं के** अन्दर **कई महत्त्वपूर्ण संकेत-मार्ग** सक्रिय हो जाते हैं जिनसे जैविक क्रियाएँ क्रमश चलती रहती हैं। इस तरह से, इण्टेग्रिन कोशिका के बाहर सूक्ष्म वातावरण में होने वाले परिवर्तनों की सूचना कोशिका के अन्दर पहुँचाते हैं और कोशिका की कई क्रियाओं का नियमन करते हैं।[20]

इण्टेग्रिन दो टुकड़ों से बने होते हैं (एक अल्फ़ा और एक बीटा उप-इकाई)। ये आव्यूह को जोड़ने में एक साथ कार्य करते हैं (देखें **चित्र-11**)। इससे इण्टेग्रिन के अणु में संरचनात्मक बदलाव होता है। इससे, कोशिका कंकाल एवं संकेतक अणुओं को उसकी पूँछ के साथ जुड़ने का रास्ता खुल जाता है।[20] ECM कोशिका झिल्ली पर इण्टेग्रिन **के गुच्छे** बनने का नियमन करके उनके सक्रियकरण का भी नियंत्रण करने में सक्षम होता है।[20,21] कोशिकाओं में, विविध इण्टेग्रिन प्रोटीन होते हैं जो ECM के विभिन्न प्रोटीन के साथ अलग-अलग क्षमता के साथ जुड़ते हैं। अर्थात कोशिका द्वारा सम्पादित क्रियाओं व संकेतों में भिन्नताएँ इस बात पर निर्भर करती हैं कि उनमें अलग-अलग इण्टेग्रिन अणु कौन-से हैं एवं वह किस ECM से जुड़ी है।[21]

ब. जैव-भौतिकीय संकेत

कोशिकाएँ ECM के संघटन, सरन्ध्रता (आव्यूह में छिद्रों का आकार) एवं कठोरता का नियमन करती हैं। उदाहरण के लिए ECM (या कोशिका द्वारा स्रावित कुछ विशिष्ट प्रोटीन) का संगठन उसके संघटन एवं उसके क्रॉसलिंकिंग का नियमन इस प्रकार करता है जिससे सरन्ध्रता व कठोरता[4] तय होती है। इसी



चित्र-11 : ECM से जुड़ने वाले इण्टेग्रिन

इण्टेग्रिन कोशिका की सतह पर पाए जाने वाले हुक जैसी ग्राही होते हैं **(क)** जो कोशिकाओं को आव्यूह के तन्तु से जोड़ते हैं **(ख)** ठीक वेल्क्रो (VELCRO) के समान। **(ग-घ)** इण्टेग्रिन के इन अणुओं को पुनः उपयोग किया जा सकता है। इन्हें चिपकाया, फिर निकाला और पुनः चिपकाया जा सकता है।

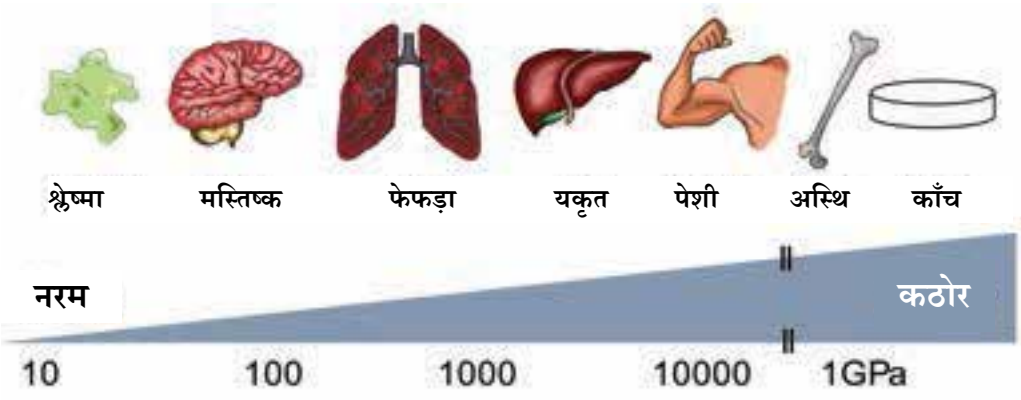
Credits: Nagaraj Balasubramanian & Philip Mathew. License: CC-BY-NC.

प्रकार से, **मेटैलोप्रोटीनेज़ (MMP)** नामक विशेष एंज़ाइम्स द्वारा आव्यूह की लगातार पुनर्रचना होती रहती है। मैटेलोप्रोटीनेज़ कोशिकाओं द्वारा स्रावित ऐसे एंज़ाइम्स प्रोटीएज़ एंज़ाइम्स हैं जिनकी क्रिया में एक धातु की भूमिका होती है। ये एंज़ाइम आव्यूह के संघटन और कठोरता को प्रभावित करते हैं।[18]

यह फिर उन बलों का नियमन करता है जो कोशिका झिल्ली और झिल्ली पर उपस्थित ग्राही अनुभव करेंगे एवं वे आव्यूह को किस तरह की प्रतिक्रिया देंगे। उदाहरण के लिए कोशिकाएँ जब ऊतक के रूप में संगठित होती हैं तो उनकी कठोरता में बदलाव आता है। कोशिकाओं के आकार एवं कामकाज में यह बदलाव आंशिक रूप में इस बात पर निर्भर करता है कि कोशिकाएँ अपने कोशिका कंकाल नेटवर्क के ज़रिए ECM के प्रति कैसी प्रतिक्रिया व्यक्त करती हैं (देखें **चित्र-12**)।

रोग में ECM

बढ़ती उम्र व रोग की परिस्थिति में, आव्यूह के संघटन पुनर्रचना की वजह से कोशिकाओं का कामकाज बदल सकता है। उदाहरण के लिए आव्यूह के संघटन में बदलाव, रक्त वाहिकाओं की कठोरता को प्रभावित कर सकता है। इसका असर इस बात पर पड़ सकता है कि रक्त वाहिकाओं के अन्दर उपकला की कोशिकाएँ रक्त के बहाव की दर और पैटर्न में बदलाव के प्रति कैसी प्रतिक्रिया देंगी (**देखें चित्र-13**)।[22,23] ये मिलकर उपकला कोशिकाओं को क्षति पहुँचाती

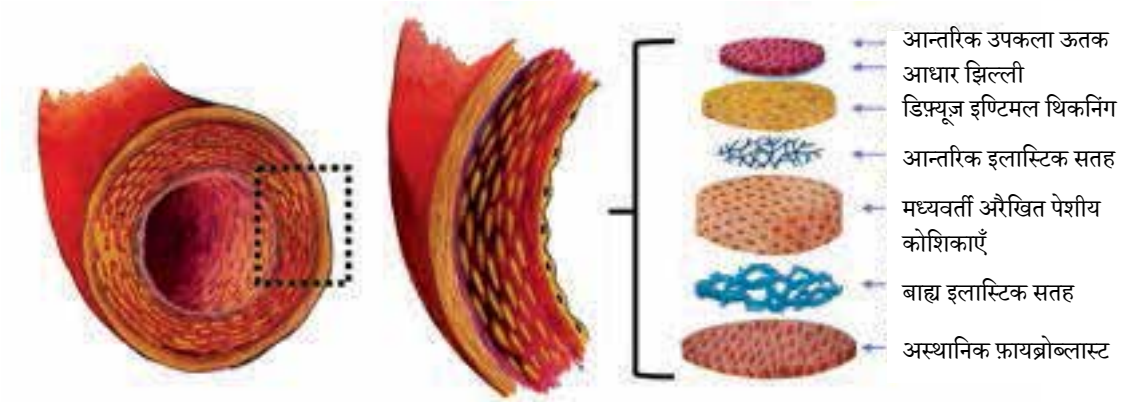


चित्र-12 : कठोरता में बदलाव और कोशिकाएँ। हमारा मस्तिष्क हमारी अस्थियों से काफ़ी नरम है और अस्थियाँ काँच से। मस्तिष्क एवं अस्थि में ECM के संघटन में काफ़ी अन्तर है और यह उनके कठोरता में अन्तर और उनके व्यवहार को भी प्रभावित करता है। कठोरता को पास्कल (Pascal) में नापा जाता है। कठोरता 10 पास्कल (Pa) **(बाईं ओर)** से लेकर एक गिगा पास्कल (1000000000 पास्कल) तक (GPa) **(दाईं ओर)** तक बदलती है।

Credits: Nagaraj Balasubramanian & Philip Mathew. Adapted from: jcs.biologists.org/content/130/1/71. License: CC-BY-NC.

हैं और वे टूटकर अलग हो सकती हैं। इससे क्षतिग्रस्त ऊतक की निचली परत में उपस्थित अरैखित पेशीय कोशिकाओं में विभाजन होने लगता है और ये सतह पर आ जाती हैं। इससे आन्तरिक उपकला द्वारा कुछ रासायनिक कारकों का स्त्राव भी होने लगता है जो **मोनोसाइट** (एक प्रकार की श्वेत रक्त कोशिकाएँ) ऐसे क्षतिग्रस्त घाव में पहुँचने लगती हैं। मोनोसाइट ऐसे घाव में प्रवेश करके विभेदित (यानी आकारिकी व कार्य में बदलाव) होकर मैक्रोफेज (यानी भक्षक कोशिकाएँ) बन जाती हैं। यह मैक्रोफेज मार्ग में आने वाले पदार्थों का भक्षण करती हैं, यहाँ तक कि **कम घनत्व वाले वसीय प्रोटीन (low density protein or LDL) कोलेस्ट्रोल** (जिसे आम बोलचाल में खराब कोलेस्ट्रॉल कहते हैं, जो जंक फूड में ख़ूब पाया जाता है) का भी। खा-खाकर ये फूलकर फोम कोशिकाएँ बन जाती हैं। [24]

फोम कोशिकाएँ आमतौर पर बहुत छोटी होती हैं और इनकी संख्या कम हो तो ये कोई रोग उत्पन्न नहीं करतीं। लेकिन बड़ी संख्या में इकट्ठी होने लगें तो ये प्लाक का निर्माण करती हैं जो अन्ततः **एथेरोस्क्लेरोसिस** का रूप ले लेता है (देखें **चित्र-14 क)** । प्लाक बनने से रक्त की नली में रक्त का बहाव अवरुद्ध हो जाता है ठीक उसी प्रकार जैसे किसी सुरंग में अवरोध होने से वाहनों के आवागमन में रुकावट होती है। अन्ततः यह टूट-फूट जाते हैं लेकिन इस प्रक्रिया में रक्त वाहिकाओं को नुक़सान पहुँचाते हैं। रक्त वाहिका हृदय में हो तो, दिल का दौरा पड़ सकता है (देखें **चित्र-14 ख)**।[24]



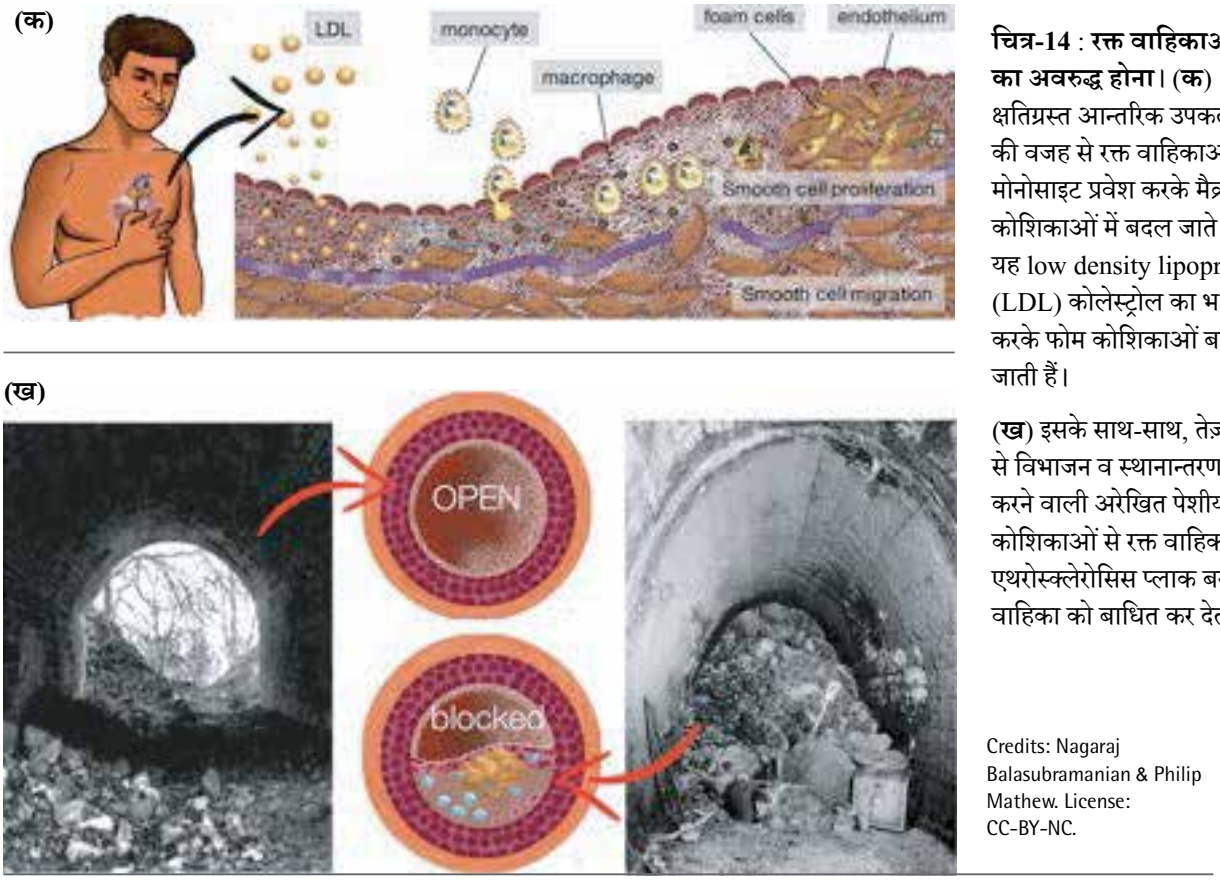
चित्र-13 : रक्त वाहिकाओं में कोशिका एवं बाह्य कोशिकीय आव्यूह। कोशिकाओं के अलग-अलग स्तर हैं – आन्तरिक उपकला (सबसे अन्दर), मध्यवर्ती अरैखित पेशीय कोशिकाएँ, अस्थानिक फ़ायब्रोब्लास्ट (बाह्यतम)। कोशिकाओं की इन परतों में ECM (आधार झिल्ली, आन्तरिक इलास्टिक सतह और बाह्य इलास्टिक सतह के रूप में) द्वारा जुड़ाव बना रहता है। इससे रक्त वाहिकाएँ मज़बूत पर लचीली होती हैं जिससे इनमें संकुचन और फैलाव (इलास्टिन के उपयोग से) होता है।

Credits: Nagaraj Balasubramanian & Philip Mathew. Adapted from: http://www.courses.lumenlearning.com/boundless-ap/chapter/blood-vessel-structure-and-function. License: CC-BY-NC.

कोशिकाओं की ECM के साथ जुड़ने की क्षमता इस बात पर भी असर डालती है कि वृद्धिकारकों के प्रति उनकी प्रतिक्रिया किस प्रकार की होगी और वह कैसे वृद्धि करेंगी। वृद्धिकारकों के प्रति यथेष्ट प्रतिक्रिया के लिए अधिकांश सामान्य कोशिकाओं का ECM से जुड़े रहना आवश्यक होता है – यह एक ऐसा गुण है जो सुनिश्चित करता है कि कोशिका की वृद्धि नियमित होगी। इसके विपरीत, अपनी बागी प्रकृति के लिए मशहूर कैंसर कोशिकाएँ इस नियमन से मुक्त और **अंकुश से स्वतंत्र** हो जाती हैं। इससे ट्यूमर का बनना व शरीर में कैंसर का फैलना सम्भव हो जाता है। इसलिए ऐसा माना जाता है कि कैंसरकारी **ओंकोजीन** (जैसे ओंकॉजेनिक Ras प्रोटीन) द्वारा अंकुश से मुक्त होने की प्रक्रिया को बढ़ावा देते हैं।[25] हाल ही में यह और स्पष्ट हुआ है कि ऊतकों की कठोरता में बदलाव बढ़ती उम्र या रोग के विकास जैसी सामान्य कार्यिकीय अवस्थाओं का पूर्ववर्ती हो सकता है। लिहाज़ा उच्च रक्तचाप और कैंसर जैसी बीमारियों का बढ़ना यांत्रिक संकेतों का परिणाम हो सकता है।[26]

वर्तमान और भविष्य के कुछ रुझान

जैसा कि हम जानते हैं, आव्यूह के प्रोटीन से कोशिकीय क्रियाएँ प्रभावित होती हैं। रोगों से लड़ने में ECM का उपयोग कैसे किया जाए इस पर कई अध्ययन किए जा रहे हैं।



चित्र-14 : रक्त वाहिकाओं का अवरुद्ध होना। (**क**) क्षतिग्रस्त आन्तरिक उपकला की वजह से रक्त वाहिकाओं में मोनोसाइट प्रवेश करके मैक्रोफेज कोशिकाओं में बदल जाते हैं। यह low density lipoprotein (LDL) कोलेस्ट्रोल का भक्षण करके फोम कोशिकाओं बन जाती हैं।

(**ख**) इसके साथ-साथ, तेज़ी से विभाजन व स्थानान्तरण करने वाली अरेखित पेशीय कोशिकाओं से रक्त वाहिका में एथरोस्क्लेरोसिस प्लाक बनकर वाहिका को बाधित कर देता है।

Credits: Nagaraj Balasubramanian & Philip Mathew. License: CC-BY-NC.

ECM का एक अनुप्रयोग क्षतिग्रस्त रक्त कोशिकाओं की पहचान और उपचार में है। रक्त वाहिकाओं के अन्दर उपकला कोशिकाओं के ECM का संगठन (या उसका विशेष प्रकार) हमें रक्त के बहाव के पैटर्न के प्रति इन कोशिकाओं की प्रतिक्रियाओं तथा आगे के संकेतों के सक्रियन को समझने में मदद कर सकता है।[27] यह देखा गया है कि ECM के कुछ प्रोटीन **(जैसे एथेरोप्रोटेक्टिव मैट्रिक्स प्रोटीन)** उपकला ऊतक को सुरक्षा प्रदान करते हैं जबकि एक अन्य प्रोटीन समूह **(एथेरोजेनिक मैट्रिक्स प्रोटीन)** ऐसा नहीं करते।[28] इस खोज का अध्ययन एथेरोसिलेरोसिस के उपचार में उपयोग किए जाने वाले धातु से बने स्टेण्ट की प्रभावशीलता को बढ़ाने की दृष्टि से किया जा रहा है (देखें **चित्र-15**)। उदाहरण के लिए, पॉलीडोपामाइन (pDA), फाइब्रोनेक्टिन (FN) एवं ECM लेपित स्टेण्ट कोशिका के आसंजन को बढ़ाने में सहायक होते हैं।[29] FN-pDA लेपित स्टेण्ट अन्य ECM अणुओं (जैसे कोलेजन एवं फाइब्रिनोजेन) को सतह पर गतिहीन करने में मदद कर सकते हैं।[30] इस प्रकार एथेरो-प्रोटेक्टिव ECM प्रोटीन द्वारा लेपित स्टेण्ट द्वारा किसी रक्त वाहिका को अधिक समय के लिए खुला रखा जा सकता है जिससे उसमें से रक्त का बहाव बना रहे। एथेरो-प्रोटेक्टिव प्रोटीन को दवाइयों एवं वृद्धि कारकों के साथ मिलाकर उनकी प्रभावशीलता को बढ़ाया जा सकता है।[31]

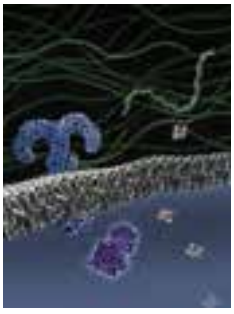
ECM का एक और अनुप्रयोग दाँतों के प्रत्यारोपण में है। प्रत्यारोपित दाँत के हिस्सों पर कोलाजेन की झिल्लियाँ चढ़ाई जाती हैं ताकि कोशिकाओं के साथ जुड़ाव बेहतर हो एवं अस्थि के साथ एकीकरण में सहायक हो। इससे प्रत्यारोपित वस्तु बेहतर तरीक़े से पकड़ बनाते हुए कार्य करती है।[32]

चित्र-15 : किसी अवरुद्ध रक्त वाहिका को खोलना। (**क**) स्टेण्ट, धातु की जाली होती है जिससे किसी अवरुद्ध रक्त वाहिका में गुब्बारे की मदद से डाला जाता है। (**ख**) जब गुब्बारे को फुलाया जाता है, तो (**ग**) धातु की जाली फ़िट होकर रक्त वाहिका को खुला रखती है।

Credits: Nagaraj Balasubramanian & Philip Mathew. License: CC-BY-NC.

कुछ उभरते चिकित्सीय तरीक़े (जैसे यांत्रिक चिकित्सा मेकेनो-थेरेपी) में कोशिकाओं एवं ऊतकों के यांत्रिक गुणधर्मों के नियमन पर ध्यान केन्द्रित किया जाता है। ये ऐसे अध्ययनों पर आधारित हैं जो दर्शाते हैं कि रोग की प्रगति में ECM की मध्यस्थता से कोशिकाओं एवं ऊतकों के यांत्रिक गुणधर्मों में होने वाले परिवर्तन की वजह से एवं उद्दीपनों के प्रति अलग-अलग कोशिकाओं की विशिष्ट संवेदनशीलता की वजह से असर पड़ता है। अत: ECM की अनुकूल कठोरता बनाए रखने और/या इसकी कठोरता के प्रति कोशिकाओं की प्रतिक्रिया को रोकना, कैंसर जैसे रोगों के उपचार की महत्त्वपूर्ण कड़ी सिद्ध हो सकता है।[26]

मुख्य बिन्दु



- ECM कोशिकाओं के आस-पास पाया जाने वाला ढाँचा है जो कोशिकाओं के आस-पास लिपटा होता है और उन्हें ऊतक का रूप देता है।
- यह ढाँचा कोशिकाओं द्वारा बनाए गए और स्रावित प्रोटीन जैसे कोलाजेन, इलास्टिन, फाइब्रोनेक्टिन एवं फाइब्रिनोजेन से बना होता है।
- यह ढाँचा जैव रसायन एवं जैव भौतिक संकेत देता है जो अलग-अलग प्रकार की कोशिकाओं को एक साथ कार्य करने में मदद करते हैं।
- कोशिका झिल्ली पर पाए जाने वाले इण्टेग्रिन प्रोटीन कोशिका के बाहर ECM एवं कोशिका के अन्दर कोशिका कंकाल के बीच सम्पर्क स्थापित करते हैं और कोशिका की संरचना और कार्य का नियमन करते हैं।
- ECM की कठोरता उसके संगठन, सरंध्रता एवं क्रॉसलिंकिंग के विस्तार के अनुसार बदलती है जिसके द्वारा कोशिकाओं का स्वास्थ्य एवं व्यवहार नियंत्रित होता है।
- रोग के दौरान कोशिका के व्यवहार में बदलाव का एक प्रमुख कारक ECM है, अतः इसको निशाना बनाकर कोशिकाओं का सामान्य कामकाज बहाल किया जा सकता है।

Note: Image used in the background of the article title – An artist's conception of the extracellular matrix, lipid bilayer and cellular components. Credits: NIH Medical Arts, NIH Image Gallery. URL: https://www.flickr.com/photos/nihgov/24191645473/in/photostream/. License: CC-BY-NC.

References:

1. Rafelski, S. M., & Marshall, W. F. (2008). Building the cell: design principles of cellular architecture. Nature Reviews. Molecular Cell Biology, 9(8), 593–602. URL: http://doi.org/10.1038/nrm2460.
2. Schwarz, U. S., & Gardel, M. L. (2012). United we stand: integrating the actin cytoskeleton and cell-matrix adhesions in cellular mechanotansduction. Journal of Cell Science, 125(Pt 13), 3051–3060. URL: http://doi.org/10.1242/jcs.093716.
3. Fletcher, D. A., & Mullins, R. D. (2010). Cell mechanics and the cytoskeleton. Nature, 463(7280), 485–492. URL: http://doi.org/10.1038/nature08908.
4. Jansen, K. A., Atherton, P., & Ballestrem, C. (2017). Mechanotransduction at the cell-matrix interface. Seminars in Cell & Developmental Biology, 71, 75–83. URL: http://doi.org/10.1016/j.semcdb.2017.07.027.
5. Weinberg, S. H., Mair, D. B., & Lemmon, C. A. (2017). Mechanotransduction Dynamics at the Cell-Matrix Interface. Biophysical Journal,112(9), 1962–1974. URL: http://doi.org/10.1016/j.bpj.2017.02.027.

6. Leckband, D. E., & de Rooij, J. (2014). Cadherin adhesion and mechanotransduction. Annual Review of Cell and Developmental Biology, 30(1), 291–315. URL: http://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-100913-013212.
7. Maître, J.-L., & Heisenberg, C.-P. (2013). Three functions of cadherins in cell adhesion. Current Biology: CB, 23(14), R626–33. URL: http://doi.org/10.1016/j.cub.2013.06.019.
8. Microtubules and Filaments. Scitable by Nature Education. URL: https://www.nature.com/scitable/topicpage/microtubules-and-filaments-14052932.
9. Chhabra, E. S., & Higgs, H. N. (2007). The many faces of actin: matching assembly factors with cellular structures. Nature Cell Biology, 9(10), 1110–1121. URL: http://doi.org/10.1038/ncb1007-1110.
10. Piez, K. A. (1997). History of extracellular matrix: a personal view. Matrix Biology : Journal of the International Society for Matrix Biology, 16(3), 85–92.
11. Chang, S.-W., & Buehler, M. J. (2014). Molecular biomechanics of collagen molecules. Materials Today, 17(2), 70–76. http://doi.org/10.1016/j.mattod.2014.01.019.
12. Mithieux, S. M., & Weiss, A. S. (2005). Elastin. In Fibrous Proteins: Coiled-Coils, Collagen and Elastomers (Vol. 70, pp. 437–461). Elsevier. URL: http://doi.org/10.1016/S0065-3233(05)70013-9.
13. Baldock, C., Oberhauser, A. F., Ma, L., Lammie, D., Siegler, V., Mithieux, S. M., et al. (2011). Shape of tropoelastin, the highly extensible protein that controls human tissue elasticity. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 108(11), 4322–4327. URL: http://doi.org/10.1073/pnas.1014280108.
14. Früh, S. M., Schoen, I., Ries, J., & Vogel, V. (2015). Molecular architecture of native fibronectin fibrils. Nature Communications, 6(1), 7275. URL: http://doi.org/10.1038/ncomms8275.
15. Mosesson, M. W. (2000). Fibrinogen functions and fibrin assembly. Fibrinolysis and Proteolysis, 14(2-3), 182–186. URL: http://doi.org/10.1054/fipr.2000.0054.
16. Yue, B. (2014). Biology of the extracellular matrix: an overview. Journal of Glaucoma, 23(8 Suppl 1), S20–3. URL: http://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000108.
17. Frantz, C., Stewart, K. M., & Weaver, V. M. (2010). The extracellular matrix at a glance. Journal of Cell Science, 123(Pt 24), 4195–4200. URL: http://doi.org/10.1242/jcs.023820.
18. Lu, P., Takai, K., Weaver, V. M., & Werb, Z. (2011). Extracellular matrix degradation and remodeling in development and disease. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 3(12), a005058–a005058. URL: http://doi.org/10.1101/cshperspect.a005058.
19. Hynes, R. O. (2004). The emergence of integrins: a personal and historical perspective. Matrix Biology : Journal of the International Society for Matrix Biology, 23(6), 333–340. URL: http://doi.org/10.1016/j.matbio.2004.08.001.
20. Harburger, D. S., & Calderwood, D. A. (2009). Integrin signalling at a glance. Journal of Cell Science, 122(Pt 2), 159–163. URL: http://doi.org/10.1242/jcs.018093.
21. Barczyk, M., Carracedo, S., & Gullberg, D. (2010). Integrins. Cell and Tissue Research, 339(1), 269–280. URL: http://doi.org/10.1007/s00441-009-0834-6.
22. Author name. (2014). Remodelling the extracellular matrix in development and disease, 15(12), 786–801. URL: http://doi.org/10.1038/nrm3904.
23. Endothelial fluid shear stress sensing in vascular health and disease. (2016). Endothelial fluid shear stress sensing in vascular health and disease., Journal of Clinical Investigation, 126(3), 821–828. URL: http://doi.org/10.1172/JCI83083.
24. Bentzon, J. F., Otsuka, F., Virmani, R., & Falk, E. (2014). Mechanisms of plaque formation and rupture. Circulation Research, 114(12), 1852–1866. URL: http://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.302721.
25. Schwartz, M. A. (1997). Integrins, oncogenes, and anchorage independence. The Journal of Cell Biology, 139(3), 575–578. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2141711/.
26. Lampi, M. C., & Reinhart-King, C. A. (2018). Targeting extracellular matrix stiffness to attenuate disease: From molecular mechanisms to clinical trials. Science Translational Medicine, 10(422), eaao0475. URL: http://doi.org/10.1126/scitranslmed.aao0475.
27. Katsuda, S., & Kaji, T. (2003). Atherosclerosis and extracellular matrix. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis, 10(5), 267–274.
28. Bonnans, C., Chou, J., & Werb, Z. (2014). Remodelling the extracellular matrix in development and disease. Nature Reviews. Molecular Cell Biology, 15(12), 786–801. URL: http://doi.org/10.1038/nrm3904.
29. Park, C. Study on Extracellular Matrix-coated Cardiovascular Materials for Encompassment of Outgrowth Endothelial Cells. MSc thesis, University of Science and Technology (2016). URL: http://ust.dcollection.net/public_resource/pdf/000002228567_20190204032219.pdf.
30. Prewitz, M. C., Seib, F. P., Bonin, von, M., Friedrichs, J., Stißel, A., Niehage, C., et al. (2013). Tightly anchored tissue-mimetic matrices as instructive stem cell microenvironments. Nature Methods, 10(8), 788–794. URL: http://doi.org/10.1038/nmeth.2523.
31. Chang, H.-K., Kim, P.-H., Kim, D. W., Cho, H.-M., Jeong, M. J., Kim, D. H., et al. (2018). Coronary stents with inducible VEGF/HGF-secreting UCB-MSCs reduced restenosis and increased re-endothelialization in a swine model. Experimental & Molecular Medicine, 50(9), 114. URL: http://doi.org/10.1038/s12276-018-0143-9.
32. Rodella, L. F., Favero, G., & Labanca, M. (2011). Biomaterials in maxillofacial surgery: membranes and grafts. International Journal of Biomedical Science: IJBS, 7(2), 81–88.

नागराज बालासुब्रमण्यन प्रशिक्षित कोशिका जीवविज्ञानी हैं। वे भारतीय विज्ञान शिक्षा एवं अनुसन्धान संस्थान (IISER), पुणे में एसोसिएट प्रोफ़ेसर हैं और कोशिका आसंजन का अध्ययन कर रहे हैं। विज्ञान के प्रति जुनून के साथ-साथ उन्हें इतिहास, डिज़ाइन और कला में भी गहरी रुचि है। उनसे adhesionlab@gmail.com पर सम्पर्क किया जा सकता है।

कीर्ति हरिकृष्णन मैट्रिक्स बायोलॉजिस्ट हैं। वे भारतीय विज्ञान शिक्षा एवं अनुसन्धान संस्थान (IISER), पुणे में WOSA पुरस्कार विजेता और अनुसन्धान वैज्ञानिक हैं। वे एक शौक़िया शेफ़ भी हैं और अपने खाली समय में स्टैण्ड-अप रूटीन के लिए सामग्री तैयार करती हैं।

फिलिप मैथ्यू पुणे के एक कलाकार हैं, उन्हें ड्राइंग और पेंटिंग का शौक़ है। वे विभिन्न शैलियों के साथ काम करते हैं और एक दोस्त के साथ TORTUGA नामक डिजिटल कन्सलटेंसी संस्था का संचालन करते हैं।

अनुवाद : स्निग्धा दास **पुनरीक्षण :** सुशील जोशी **कॉपी एडिटर :** कामिनी उपाध्याय